Aus dem Neurohistologischen Laboratorium (Leiter: Dr. Döring) der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg (Direktor: Prof Dr. Pette)

Über Zirkulationsstörungen bei Hirngeschwülsten

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

HARALD KETEL
Medizinalpraktikant, Hamburg

1939

Berichterstatter: Professor Dr. Pette

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung dger Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

Dissertationsdruck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16

Sämtliche intrakraniellen Gewächsbildungen üben eine schädigende, insbesondere raumbeengende Wirkung auf das Gehirn aus. Auch die patholog.-anatomisch gutartigen Geschwülste können sich auf dem Wege der Raumbeschränkung klinisch bösartig verhalten, da sie ein Mißverhältnis zwischen Schädelhöhle und -inhalt verursachen und somit durch veränderte Druckverhältnisse einen schädigenden Einfluß auf lebenswichtige Hirnzentren nehmen. Ein intracerebrales Neoplasma — ganz gleich, ob es einen histologisch gutartigen oder bösartigen Charakter trägt — wird also allein schon durch seine Lokalisation in der Schädelhöhle zu physiologischen und anatomischen Veränderungen am praeformierten nervösen Parenchym und an der Strombahn führen können.

Die dabei am Tumorgehirn auftretenden Schäden sind von doppeltem Interesse:

Klinisch: Die Nachbar- und Fernwirkungen können eine Lokaldiagnose sehr schwierig machen; und selbst eine erfolgreiche Operation muß Störungen bestehen lassen, die lediglich die Folgen dieser Nachbar- und Fernwirkungen sind.

Anatomisch-pathologisch: Das histologische Bild dieser Veränderungen gibt einen Beitrag zu dem Problem chronischer Druckwirkungen auf das Nervengewebe und zeigt Besonderheiten des Hirns zirkulatorischer Art auf den raumbeschränkenden Prozeß.

Direkte Druckwirkungen dürften für das menschliche Gehirn kaum Bedeutung haben, zeigen doch Beispiele von lokalem und diffusem Druck eine weitgehende Resistenz der Hirnsubstanz. Die Veränderungen in der unmittelbaren Umgebung des Tumors, die in Blutungen, Erweichungen und Ödembildungen bestehen können, lassen sich ganz zwangsläufig durch die Gefäßkompression und Thrombenbildung als Stauungserweichungen erklären. Tatsächlich fand Scherer bei seinen Untersuchungen über die Auswirkungen histologisch gutartiger, meningealer Tumoren auf die Hirnsubstanz schwere Veränderungen an der Rinde und im angrenzenden subkortikalen Mark bei extremer Erweiterung der Gefäße. Dieser Autor konnte dabei alle Übergänge vom chronischen Ödem zu kleinen Nekroseherdchen und schließlich zu diffusen, teils typischen, teils atypischen Rindenerweichungen bis zur Koagulationsnekrose (Spielmeyer) feststellen. Er erklärt die zerebralen Nekrobiosen durch schwere lokale Stasen infolge Komprimierung meningealer Venen durch den Tumor. Diese schweren über den Kreislaufapparat zur Ausbildung kommenden Veränderungen sind mehr oder weniger typisch für meningeale Tumoren, denn die Gefäße der angrenzenden Rindengebiete stammen eben aus den Meningen und kehren auch dorthin zurück. Sie sind also der schädigenden Druckwirkung einer extrazerebral gelegenen Neubildung ganz besonders ausgesetzt.

Mit den Veränderungen in der nächsten und weiteren Umgebung der hirneigenen Geschwulstbildungen hat sich Casper beschäftigt. Er konnte dabei in der Umgebung ausdifferenzierter Gliome eine mehr oder weniger ausgesprochene Hirschwellung mit Auflockerung des Marklagers und der 1. Rindenschicht bis zur Nekrose, eine Erweiterung der Gefäße mit roter Stase sowie eine Erweiterung meningealer Gefäße feststellen. Außerdem werden in der Literatur, insbesondere auch von Casper, Veränderungen an den normalen Gliaastrozyten beschrieben, die überwiegend regressiven Charakter in Form der sogenannten Klasmatodendrose (Spatz) haben und nur ganz selten proliferierende Erscheinungen aufweisen. Diese Veränderungen werden von einzelnen Autoren auf die lokalen Erscheinungen der Hirnschwellung bezogen (Casper), während von anderen ein anatomisches Substrat derselben überhaupt abgelehnt wird.

Daß auch das zerebrale Vasomotorium außerhalb der Gewächsbildung in Mitleidenschaft gezogen sein kann und zu verheerenden Auswirkungen auf das gesamte Parenchym Anlaß gibt, ist erstmals von Heymann und Fischer ausgesprochen und in eingehenden Arbeiten von Kaufmann, Bodechtel und Döring auch durch anatomische Befunde belegt worden. Kaufmann beschreibt Zirkulationsstörungen am Tumorgehirn nach operativ diagnostischen bzw. chirurgischen Eingriffen und fand diese nicht nur in der unmittelbaren Umgebung des Operationsfeldes, sondern auch weitabliegend und in anderen Gefäßgebieten. Mit der Annahme, daß bei einer besonderen Labilität des zerebralen Gefäßsystems durch Druckentlastung Angiospasmen oder Stasen auftreten, erklärt er diese postoperativen Parenchymveränderungen. Er weist dabei auf die Arbeit Fischers „Über die Todesursache nach hirndruckentlastenden Eingriffen“ und die von anderen Autoren festgestellte abnorme Reaktion des Kreislaufapparates beim Tumorgehirn auch bei harmlos erscheinenden Eingriffen hin.

Demgegenüber haben nun Bodechtel und Döring auch bei nicht operiert zu Tode gekommenen Hirntumorkranken ganz gleichartige Zirkulationsstörungen nachweisen können. Sie fanden frische Blutungen mit umgebender Nekrose, aber in der weiteren Umgebung auch regressive Veränderungen an der Glia und den Ganglienzellen. Die Veränderungen finden sich besonders gern in der Mittelhirnhaube und verursachen hier infolge der Zerstörung wichtiger Kernregionen Veränderungen, die einzig und allein für die Todesursache verantwortlich zu machen sind. Aber auch in kortikalen Bezirken und in dem besonders für vasale Schäden empfindlichen Ammonshorn und den Oliven wurden weitab vom eigentlichen Tumor Veränderungen nachgewiesen.

In Verfolg dieser Ergebnisse habe ich nun im Laboratorium der Hamburger Neurologischen Klinik zehn weitere Gehirne von Tumorkranken, die operiert, punktiert oder auch völlig unberührt geblieben waren, untersuchen können und dabei prinzipiell gleichartige Veränderungen gefunden, wie sie auch schon von Bodechtel, Döring und Kaufmann nachgewiesen worden sind. Meine Untersuchungen können also diese Ergebnisse weitgehend bestätigen, so daß hiermit die ana-

tomische Basis der klinisch so wichtig erscheinenden Veränderungen erweitert wird. Bei der Beschreibung der Einzelfälle kann ich mich auf die Klinik insoweit beschränken, als es im Rahmen der hier gestellten Frage von Interesse ist.

Fall 1:

Ein 40 Jahre alter Mann R., bei dem sich innerhalb eines halben Jahres zunehmende Erscheinungen einer intrakraniellen Prozeßbildung einstellten; nach dem überstandenen längeren Transport ins Krankenhaus trat eine akute, bedrohliche Verschlimmerung ein, die die Merkmale einer plötzlichen Hirnschwellung trug. Die vorgenommene Ventrikelpunktion und anschließende Probepunktion des linken Temporalhirns überlebte der Patient aber nur sieben Stunden. Er starb unter einem zerebralen Bild mit Temperaturanstieg und Absinken des Blutdrucks.

Anatomisch-pathologischer Gehirnbefund:

Makroskopisch handelt es sich um einen Zustand nach Trepanation und Hirnpunktion mit Prolaps des Hirngewebes in die Trepanationsöffnung. Der vordere Teil des linken Schläfenlappens wird von einem fast apfelgroßen Tumor, der bis hinter die vordere Kommissur reicht, eingenommen, der als nicht scharf abgesetzte, graurote Masse die Markpartien des Temporalhirns durchsetzt. Das linke Ventrikelsystem ist völlig verdrängt, das rechte stark erweitert. In der Brückenhaube findet sich eine größere Blutung. Es besteht hochgradige allgemeine Hirnschwellung.

Das histologische Bild ergibt ein außerordentlich zellreiches Glioblastoma miltiforme mit sehr zahlreichen Nekrosen und blutigen Erweichungen auch in dem angrenzenden Nervengewebe. Auf der Tumorseite zwischen Putamen und Inselrinde, wo kein Tumorgewebe mehr nachweisbar ist, finden sich herdförmige Veränderungen mit ischämisch-homogenisierenden Zellerkrankungen und frischer Gliaproliferation, typische Gitterzellen und Neuronophagien. Die gleichen Veränderungen sieht man in der Gegend des Nukleus amygdalae. In den Hirngebieten der hypothalamischen Region, insbesondere in dem hier liegenden Korpus Luys, finden sich ischämische Zellerkrankungen und progressiv veränderte Gliaelemente. Das linke Ammonshorn läßt Lichtungen des Sommerschen Sektors mit regressiven Veränderungen der noch erhaltenen Ganglienzellen erkennen. In der Brückenhaube bestätigen sich die größeren streifigen Blutungen, die mit Gewebsnekrosen einhergehen, welche noch über den Blutungsbereich hinausgehen. In der Höhe der Decussatio brachii konjunctivi sieht man eine frische Koagulationsnekrose mit pyknotischen Gliaresten; außerdem finden sich hier perivasale Ödembildungen.

Epikrise: Bei einem Glioblastoma mutiforme des Stirnhirns, das einen 40jährigen Mann betraf, handelt es sich um zirkulatorisch bedingte Veränderungen am nervösen Parenchym in weiter Entfernung vom

Tumor. Ein operativer Eingriff war dem Tode sieben Stunden voraufgegangen. Die nachgewiesenen Veränderungen müssen nach ihrem histologischen Aussehen teilweise aber schon älter sein und zwar mindestens 24 bis 30 Stunden; sie sind also dem operativen Eingriff allein nicht zur Last zu legen, sondern finden eine Begründung auch in der voraufgegangenen Belastung des Transports, nach welchem zum ersten Male ein bedohlicher Zustand eintrat.

Fall 2:

Die 50jährige Patientin F., die seit einem viertel Jahr an einer Lähmung des rechten Armes und Beines litt, bot bei schnell zunehmenden Beschwerden das schwere klinische Bild eines raumbeschränkenden Prozesses im Bereich des linken Scheitellappens. Eine schon bei der Einlieferung bestehende Kreislaufschwäche verschlechterte sich zusehends, und die Patientin erlag einer hypostatischen Pneumonie, ohne daß auch nur der kleinste, operative Eingriff versucht wurde.

Anatomisch-pathologischer Gehirnbefund:

Makroskopisch ist die linke Hemisphäre erheblich voluminöser als die rechte. Der Gyrus cinguli ist nach der anderen Seite verdrängt. In Höhe der vorderen Commissur beginnt im Zentrum semiovale eine gelbliche Verfärbung im Mark. Allgemeine starke Hirnschwellung besonders links. Im Claustrum sieht man massenhaft Blutpunkte. Der Tumor sitzt im linken Zentrum semiovale knapp unterhalb der Insel und hat die Fußpunkte der inneren Kapsel zerstört. Er reicht nach hinten bis in die Höhe des Pulvinar thalami.

Histologisch handelt es sich um ein Glioblastoma multiforme von kleinzelligem Typ, sehr zellreich, mit zahlreichen Riesenzellen und Mitosen. Die Geschwulst ist sehr stark von kavernösen Gefäßräumen mit dünner Wandung durchsetzt mit zahlreichen ausgedehnten Blutungen und Nekrosen. Die Umgebung des Tumors ist erweicht, Fibroblastenzüge, junge Kapillarsprossen und Körnchenzellen dringen in den nekrotischen Bezirk vor, daneben finden sich größere und kleinere Blutungen. Im Gyrus cinguli sieht man einen umschriebenen Nekroseherd, in dem nur noch Zellschatten und Gefäße erkennbar sind, während Kapillarsprossen, Fibroblasten und amöboide Glia vom Rande her bereits den Herd zu organisieren beginnen. Im Nukleus caudatus, Putamen und in der Balkenfußstrahlung sind Erbleichungen und perivasale Ödembildungen nachweisbar. Die Inselrinde weist schwere Störungen der Rindenarchitektonik und ältere Gliawucherungen auf. Die Olive zeigt vor allem in den dorsalen Partien einen erheblichen Ganglienzellausfall sowie ischämische Zellerkrankungen mit gliöser Ersatzwucherung. Am Ammonshorn findet sich eine typische Erbleichung des Sommerschen Sektors, die erhaltenen Ganglienzellen sind ischämisch erkrankt.

Epikrise: Bei einer 50jährigen Hirntumorkranken, die unter einem komplizierenden Lungenkreislaufbild stirbt, finden sich hier ausgedehnte zirkulatorisch bedingte Gewebsveränderungen in unmittelbarer und weiterer Entfernung vom Tumor.

Fall 3:

Der 53jährige Patient P. hatte vor zwei Jahren ganz plötzlich Nackenkopfschmerzen. Nach eineinhalb Jahren entwickelten sich unklare, wechselnde Beschwerden seitens des Zentralnervensystems, die ganz plötzlich zu einem schweren zerebralen Krankheitsbild führten. Der Blutdruck war dabei schwankend zwischen 130/70 — 160/90 und 150/80. Eine Punktion beider Hinterhörner und des medialwärts verschlossenen linken Vorderhorns brachte nur für kurze Zeit Erleichterung, und der Patient starb 24 Stunden nach einer Probepunktion zwischen Stirn- und Schläfenhirn.

Anatomisch-pathologischer Gehirnbefund:

Makroskopisch findet sich eine starke allgemeine Hirnschwellung besonders der linken Seite, in welcher der Tumor sitzt. Die Ventrikel sind nicht erweitert. Das linke Seitenhorn ist entschieden eingeengt. Auf Frontalschnitten beginnt in Höhe des Balkenrostrums im linken Frontalmark eine graue, weißliche Verfärbung, die teilweise blutig imbibiert ist. Diese nimmt nach hinten zu, dehnt sich in den mittleren Markpartien aus, erreicht hier die Capsula interna, durchsetzt als pfirsichgroße, nicht scharf abgesetzte grau-rötliche Verfärbung die Markpartien des Parietalhirns bis nach hinten in Höhe der Substantia nigra.

Histologisch sieht man ein Glioblastoma multiforme mit teils mehr neurinomartiger Struktur, teils mehr ependymomähnlicher Zellanordnung, d. h. Ausbildung perivasculärer Säume mit kernfreien Zonen. Erweichungen und Blutungen durchsetzen den Tumor. Die nekrotischen Partien sind mit Leukozytentrümmern übersät. Die Proliferationszone des Tumors ist breit, besonders dort, wo an der Peripherie des Tumors eine Erweichung vorherrscht. Aber auch dort findet man zellarme Zonen in der Umgebung. An einer Stelle sieht man entfernt vom Tumor eine frische Erbleichung in den Randpartien des Putamens. Im Thalamus, und zwar in seinen subependymären Anteilen sind drei bis vier Zentimeter vom Tumor entfernt Erbleichungen mit beginnender Gliaproliferation erkennbar. In diesen Herden sieht man ischämisch-homogenisierende Zellerkrankungen und progessiv veränderte Gliaelemente am Herdrand.

Epikrise: Bei dem Glioblastoma multiforme im temporofrontalen Gebiet eines 53jährigen Patienten mit Exitus 24 Stunden nach der Druckentlastung spricht das Aussehen der nachgewiesenen zirkulatorischen Veränderungen für eine Entstehung innerhalb 20 bis 30 Stunden. Sie fallen also mit dem Eingriff zusammen und sind wahrscheinlich ihm allein zur Last zu legen.

Fall 4:

Die 52jährige Patientin W. litt seit einem Jahr an Kiefer- und Kopfschmerz und Übelkeit, um dann unter den Symptomen einer akuten, intrakraniellen Drucksteigerung eingeliefert zu werden. Die Patientin bot keinerlei Herdsymptome. Da die Ventrikulographie einen tief-

sitzenden Tumor der Großhirnhemisphäre ergab, ward zur Entlastung ein Cushing-Ventil in der Umgebung der A. Fossae Sylvii angelegt. Einige Tage später folgt eine diagnostische Hirnpunktion im Bereich des rechten Frontalhirns und Probeexcision aus einer TTiefe von drei bis vier Zentimetern mit nachfolgender Abtragung des vorgequollenen Gehirns mit der elektrischen Schlinge. Einen Tag nach der Operation starb die Patientin an Kreislaufschwäche.

Anatomisch-pathologischer Gehirnbefund:

Makroskopisch findet sich ein Zustand nach Abtragung der Spitze des rechten Hirnlappens mit geringer Blutung in die Operationsgegend und die weichen Hirnhäute an der Hirnbasis. Es besteht eine hochgradige Hirnschwellung der rechten Hemisphäre, außerdem entsprechend dem angelegten Cushing-Ventil ein Prolaps von ungefähr Dreimarkstück-Größe. Im Parietalgebiet rechts, knapp unter dem Gyrus angularis, sieht man eine Fünfmarkstück große Eindellung. Beim Einschneiden in dieser Gegend stößt man auf einen Tumor von graugelber Beschaffenheit, der von zahlreichen Zysten und eigenartigen, ziemlich dickwandigen, z. T. mit Blut gefüllten Kanälen durchsetzt ist. Der Tumor reicht nach hinten bis in die Höhe der F. calcarina und nimmt nach vorne die mittleren Partien des Parietalhirns in Höhe des Balkenrostrums ein. Das Parietalmark wird größtenteil vom Tumor durchsetzt. Der Frontalpol hat durch die Operation gelitten, hier sind Rinde und Mark stark hämorrhagisch infarziert. Die unteren Partien des Caudatus sind schwer verändert. In der vorderen Commissur ist der Zwischenhirnboden scheinbar verletzt; dort findet sich eine mit Blut gefüllte Höhle. Das linke Hinterhorn ist an seinem Abgang vom Unterhorn mit schmierigen, gelblichen Massen belegt. In der rechten Hemisphäre lassen sich Punktionskanäle als frische Blutungen nachweisen.

Das histologische Bild zeigt ein Glioblastoma multiforme mit Ependymmetatsase . Der Tumor ist zell- und gefäßreich, unreif, von ausgedehnten Nekrosen und Blutungen durchsetzt. Die Umgebung des Tumors weist alte Blutungsreste auf, mit teils progressiv veränderter Glia, Gliaknötchen, perivaskulären Gliaansammlungen und Körnchenzellen. Außerdem finden sich aber noch ältere Erweichungsherde mit zahlreichen Körnchenzellen und Gefäßproliferationen. Die Rinde des Parietalhirns weist neben gelichteten Partien ohne wesentlichen gliös-mesodermalen Ersatz auch ischämische Herde mit stark progessiv veränderter Makroglia auf. Im Mark, tumorfern, sind zahlreiche kleine Blutungen mit unvollständigen Nekrosen sowie ältere schon organisierte Nekrosen mit neugebildeten Gefäßen und Körnchenzellen auffindbar. Über dem Chiasma ist eine große meningeale Blutung mit leukozytärer Infiltration vorhanden. Die Hauptolive zeigt starken Ganglienzellausfall mit gliösem Ersatz im dorsalen Schleifenschenkel bei gut erhaltenen lateralen Randpartien. Viele Zellen zeigen das Bild ischämischer Zellerkrankung.

Epikrise: Ein Glioblastoma multiforme des Parietalhirns bei einer 52jährigen Patientin führte einen Tag nach der Operation zum Exitus, wobei bereits vor der Operation eine erhebliche Kreislaufschwäche bestand. Die zirkulatorisch bedingten Hirnveränderungen sind nach ihrem

histologischen Aussehen teils als vor der Operation entstanden, so der Ganglienzellausfall in der Olive und ältere Erweichungsherde, teils als frische, postoperative Schäden zu denken, und das Versagen des allgemeinen Kreislaufs ist sicher nicht ohne Rückwirkungen auf das zerebrale Vasomotorium geblieben.

Fall 5:

Bei einem 47jährigen Patienten F. hat sich das Krankheitsbild eines raumbeschränkenden, kraniellen Prozesses allmählich, innerhalb zwei Jahren, mit vielen Remissionen und akuten Verschlimmerungen entwickelt, um dann plötzlich unter den Zeichen einer akuten, intrakraniellen Drucksteigerung zu einem bedrohlichen Zustand zu führen. Eine vorgenommene Ventrikelpunktion bringt keine wesentliche Besserung, und der Patient stirbt wenige Tage nach dem Eingriff unter den Zeichen einer Kreislaufinsuffiziens.

Anatomisch-pathologischer Gehirnbefund:

Makroskopisch findet sich eine Thrombose der Carotis interna nach Arteriographie. Starke Hirnschwellung links. Auf Frontalschnitten fällt das Verstrichensein des linken Seitenventrikels auf. Im Mark des linken Temporalpols ist die Struktur verwischt, gelblich-rötlich tingiert wie bei Ödem. Die Gegend des Nukleus amygdalae ist von feinen Hämorrhagien durchsetzt. Von links oben gegen die Stammganglien sieht man den Einstichkanal von der Ventrikelpunktion. Der linke Temporallappen wird auf dem Schnitt knapp hinter der vorderen Comissur von einem zystischen Gewebe eingenommen (Tumor). Das Unterhorn ist erhalten. Nach hinten vergrößert sich die Geschwulst immer mehr, ist stark durchblutet, auch hier ist die Grenze gegen das Hinterhorn gewahrt. Der Isthmus des Gyrus Fornicatus ist ganz von Tumormassen eingenommen, ebenso sein vorderer Abschnitt. Der Tumor gelangt hier auch an die Oberfläche der Windungen. Der Plexus des rechten Seitenventrikels enthält zahlreiche Zysten. Im Thalamus ist eine größere Blutung vorhanden.

Histologisch erkennt man ein Glioblastoma multiforme vom kleinzelligen Bau, medulloblastom ähnlich. Es ist von großen, blutigen Erweichungen durchsetzt und wächst infiltrierend, wobei die Proliferationszone von großen, geblähten Zellen mit frischen Nekrosen und Blutungen durchsetzt ist. Um den Tumor finden sich alte Blutungsreste mit proliferativ veränderter Glia und einzelnen Leukozyten; daneben sieht man alte Erweichungshöhlen, ohne stärkere gliöse Begrenzung. Im Mark des Temporalhirns sind außerhalb des Tumorgebiets Erweichungsherde mit pyknotischen Gliaresten und eingewanderten Körnchenzellen erkennbar, die Gefäße zeigen perivaskuläre Gliaansammlungen und leukozytäre Infiltration mit perivasalem Ödem. In einer Rindenpartie des Temporalhirns findet sich außerdem eine fleckförmige Erbleichung. Hier sind die Ganglienzellen bis auf einzelne Zellschatten geschwunden, und die Gliareste sind stark pyknotisch verändert. Im Bereich des Korpus geniculatum laterale sind die Gefäße enorm gestaut mit Diapedesisblutungen und nekrobiotischen Zellveränderungen im umgebenden Parenchym.

Epikrise: Schon klinisch bot der 47jährige Patient mit den Remissionen und akuten Verschlimmerungen Anhaltspunkte für zerebrale Zirkulationsstörungen bei einem Glioblastoma multiforme des Temporalhirns. Die alten Erweichungshöhlen weisen auf frühere zerebrale Kreislaufschäden hin; die übrigen histologischen Veränderungen sind teils als postoperative Störungen aufzufassen, teils aber auch mit der Carotisthrombose nach Arteriographie in Zusammenhang zu bringen.

Fall 6:

Bei dem 36jährigen Patienten S. entwickeln sich, anscheinend aus voller Gesundheit, innerhalb von vier Wochen schwerste Allgemein- und Herderscheinungen eines Hirntumors. Es werden beide Hinterhörner punktiert. Bei dem Versuch, das linke Hinterhorn zu punktieren, gelangt man in sieben Zentimeter Tiefe auf eine Zyste, aus der sich unter hohem Druck gelblich-grüne, eiweißhaltige Flüssigkeit entleert. Es werden mehr als 50 ccm abgesaugt. Beim operativen Eingehen bei der stumpfen Durchtrennung des Balkens tritt eine Blutung auf, die sich in die Zyste hineinerstreckt. Es tritt sofort eine starke Vorwölbung des Gehirns auf, und es ist aussichtslos, die Blutung zu stillen. Vier Stunden später Exitus.

Anatomisch-pathologischer Gehirnbefund:

Makroskopisch Zustand nach Trepanation im linken Stirnhirn mit Prolaps entsprechend der Lücke. Im Mark des Frontalhirns beiderseits stößt man auf Blutgerinnsel von annähernd Fünfmarkstück-Größe, wahrscheinlich eine Blutung am Tumorgewebe. In Höhe des Balkenrostrums fließt die blutig imbibierte Tumormasse von beiden Seiten zusammen. Sie drängt die Stammganglien nach außen, das Ventrikellumen ist verstrichen. Man hat den Eindruck, daß der Tumor vom Septum pellucidum her sich rechts und links frontal hineinbohrt resp. die Seitenhörner ausfüllt. Weiter nach hinten entwickelt sich dieses Gebilde mehr nach links gegen den linken Thalamus zu resp. in den linken Seitenventrikel hinein. Der Fornix scheint in seinem ovalen Abschnitt zerstört, nach hinten sind die beiden Columnen verdickt. Im rechten und linken Hinterhorn sind graue Tumormassen nachweisbar.

Auch in diesem Fall handelt es sich histologisch um ein Glioblastoma multiforme, das sehr unreif und polymorph ist, Riesenzellen und zahlreiche Mitosen enthält. Der Tumor ist bei seinem infiltrierenden Vordringen ins Seitenhorn eingebrochen; er ist durchsetzt von großen, dünnwandigen Gefäßen und Bluträumen, zahlreichen Nekrosen und Blutungen. Das an den Tumor angrenzende Gewebe zeigt ausgedehnte Blutungen mit Gewebsnekrosen und überall Diapedesisblutungen. Im angrenzenden Frontalmark ist eine dichte Gliose erkennbar, von der schwer zu sagen ist, ob schon ein blastomatöser Charakter vorliegt; dabei bestehen eigenartige Beziehungen zu den kleinen Gefäßen in förmlich blastomatösen Polstern an der Intima. Eine schwere Erbleichung mit Übergang zur Erweichung und Ausbildung von Gitterzellen sieht man am Boden des III. Ventrikels unter Zerstörung der Tuberkerne und des gleichseitigen

Nucleus supraopticus. Das Temporalhirn zeigt neben älteren Blutungsresten, progressiver Glia, auch frische Blutungen und perivaskuläres Ödem. Der Plexus ist blutig verändert, mit frischer leukozytärer Infiltration.

Epikrise: Dieses Glioblastoma multiforme führte bei vorheriger Latenz in vier Wochen bei dem 36jährigen Patienten zu einer dramatischen Entwicklung der klinischen Erscheinungen. Die schwere Nekrose am Boden des III. Ventrikels nach Probepunktion ist wohl schon vor dem Eigriff entstanden, denn innerhalb von vier Stunden können wir eine solche Erbleichung mit Übergang zur Erweichung, mit Ausbildung von Gitterzellen noch nicht erwarten.

Fall 7:

Die 59jährige Patientin L. klagt seit einem halben Jahr über Kopfschmerzen, dann tritt unter plötzlicher allgemeiner Verschlechterung völlige Erblindung ein, die sich nur langsam und unvollständig zurückbildet. Danach entwickelt sich sehr schnell das klinische Bild einer schweren, akuten Hirnschwellung bei gleichzeitigen Lokalsymptomen eines raumbeschränkenden Prozesses im Parietalhirn. Eine Entlastungstrepanation bringt keine Besserung, und unter zunehmender Bewußtlosigkeit stirbt die Patientin zwei Tage nach dem Eingriff.

Anatomisch-pathologischer Gehirnbefund:

Zustand nach Entlastungstrepanation über der rechten Parietalgegend mit Prolaps in die Trepanationsöffnung. Die Meningen sind sehr blutreich. Der Tumor ist ein ungefähr faustgroßes Gebilde, das sich im wesentlichen im Parietalmark gebildet hat und den rechten Thalamus zum Teil mit Geschwulstmassen durchsetzt. Die Hauptmasse des Tumors setzt sich gegen das umgebende Mark durch eine poröse Zone ab. Sie reicht nach hinten bis in die vordere Vierhügelgegend. Nucleus ruber und Substantia nigra rechts sind erhalten, darüber ist der hintere Abschnitt des Thalamus durch Tumor zerstört. Nach hinten medial reicht der Tumor bis an das Psalterium heran. Nach hinten reicht er bis knapp an das Hinterhorn. Es besteht mäßiger Hydrocephalus links.

Histologisch findet man ein Glioblastoma multiforme der Spongioblastenreihe, infiltrierend entlang den Gefäßen wachsend. Der Tumor ist außerordentlich gefäßreich mit teils mehr kapillären, teils abnorm weiten, prall gefüllten, dünnwandigen Bluträumen. Ausgedehnte ödematöse und blutige Erweichungen durchsetzen das Geschwulstgewebe. Die Proliferationszone des Tumors mit ihrem unruhigen Zellbild zeigt größere Blutungen, Nekrosen und in der weiteren Umgebung nekrobiotische Herde. Die Gefäße sind bis in die feinsten Kapillaren stark gestaut mit feineren Blutungen. Im Mittelhirnfuß, wo keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind, findet sich ein Nekroseherd, übersät mit Körnchenzellen und einwandernden Fibroblastenzügen und Gefäßsprossen. Daneben sieht man ischämische Zellveränderungen und Gliaproliferation um die Gefäße.

Epikrise: Die plötzliche Hirnschwellung bei dem Glioblastoma multiforme des Parietalmarkes weist bereits klinisch auf die schwere Störung des zerebralen Kreislaufs hin. Der Erweichungsherd mit Körnchenzellen als anatomisch-pathologisches Substrat einer schon älteren Zirkulationsstörung entsprechend dem klinischen Bild, ist als vor der Operation entstanden aufzufassen.

Fall 8:

Eine 48jährige Patientin M., die von Jugend auf schwerhörig bzw. taub war, bot klinisch ganz allmählich sich entwickelnd das Bild eines vom großen Keilbeinflügel ausgehenden neoplastischen Prozesses mit Kennedyschem Syndrom am Augenhintergrund. Nach der operativen Entfernung eines etwa faustgroßen Tumors, der in den rechten Temporallappen verdrängend hineingewachsen war, konnte sich die Patientin nicht wieder erholen und starb drei Tage nach der Operation.

Anatomisch-pathologischer Gehirnbefund:

Zustand nach Entfernung eines etwa faustgroßen Tumors des rechten Keilbeinflügels. In der rechten Temporalhirngegend findet sich eine ausgedehnte Operationshöhle, die nach hinten bis an die Grenze vom Temporal- bis zum Occipitallappen reicht. Medial ist sie bis in die rechten Stammganglien ausgedehnt und geht dort bis knapp an die Zwischenhirnwand heran Die rechten Stammganglien sind hämorrhagisch infarziert bis in die vorderen Abschnitte. Der linke Seitenventrikel ist nahezu völlig verstrichen und über die Mittellinie gepreßt. Der Gyrus cinguli ist nach der anderen Seite verlagert, ebenso der III. Ventrikel. Links zeigt sich Erweiterung des Seitenventrikels. Die Hirnwindungen rechts in der Gegend des Operationsfeldes, aber auch weiter davon entfernt sind hämorrhagisch infarziert. Dabei setzen sich diese Schädigungen nicht einfach von dem Operationsfelde fort.

Histologisch handelt es sich um ein meningeales Endotheliom des rechten Keilbeinflügels. Am Gehirn selbst sind ganze Rindenbänder des Occipital- und Frontallappens ausgelöscht, wobei die relativ vermehrten Gefäße stärker hervortreten und die Ganglienzellen fast völlig geschwunden oder nur noch als Zellschatten vorhanden sind. Andere zeigen ischämische Zellerkrankungen; die Glia ist meist erhalten mit pyknotischen Kernen und sonstigen regressiven Veränderungen. An der Kleinhirnrinde sieht man umschriebene Erbleichungsfelder besonders in den Tonsillen.

Epikrise: Bei diesem Meningiom des rechten Keilbeinflügels bedeutete der operative Eingriff bei der 48jährigen Patientin eine schwerste Belastung für den zerebralen Kreislauf, und die histologisch gefundenen Veränderungen sind als postoperative Zirkulationsstörungen aufzufassen, die zugleich letale Bedeutung haben.

Fall 9:

Die 29jährige Patientin G. litt seit vier Jahren an Kopfschmerzen. Innerhalb des letzten Jahres verfiel der Visus derart rapid, daß bei der Klinikaufnahme nur noch ein geringes Sehvermögen bei atrophischen Papillen vorhanden war. Da weitere Herdsymptome vermißt wurden und andererseits nach den vorliegenden früheren ophtalmologischen Befunden auf eine Lokalisation des Prozesses in der Chiasmaregion geschlossen werden konnte, kam die Patientin unter der Diagnose: „Prozeß in der Chiasmaregion" zur Operation. Bei der operativen Lösung einer kirschgroßen, weißgrauen, derben Geschwulst trat eine Blutung aus einem Ast der Arteria Carotis interna auf. Diese Blutung konnte sehr bald zum Stehen gebracht werden. Allerdings wurde die Patientin bewußtlos und starb am Tage darauf, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben.

Anatomisch-pathologischer Gehirnbefund:

Zustand nach operativem Eingehen im Chiasmabereich. Das blutig imbihierte Operationsfeld ist frei von größeren Blutansammlungen. Kleine, perlmutterartige Geschwulstteile finden sich noch an der Schädelbasis entlang bis zum Pons. Die Meningen sind sehr blutreich. Die übrigen Gehirnpartien zeigen keine wesentlichen Abweichungen von der Norm.

Histologisch wird für das perlmutterartig aussehende Gebilde die Vermutung einer epidermoidalen Atheromzyste bestätigt. Der dünne, häutige Innenbelag erweist sich als Plattenepithelsaum mit deutlicher Verhornung. Im angrenzenden Hirngewebe finden sich ältere Blutungsreste mit Leukozyten und Leukozytentrümmer sowie Körnchenzellen, daneben sind frische, größere Blutungen nachzuweisen. Die Gefäße sind hier gestaut und von Nekrosen mit beginnender Erweichung umgeben. Im Bereich der Temporalhirnrinde sind kleinere Rindenerbleichungen mit pyknotischen Gliaresten und im Mark größere und kleinere Blutungen und Nekroseherde vorhanden.

Epikrise: Die Atheromzyste im Chiasmabereich hatte bereits vor dem Eingriff zu Blutungen in der Nachbarschaft geführt. Die Operation bedeutete bei der 29jährigen Patientin, wie das histologische Bild zeigt, eine erhebliche Irritation des zerebralen Vasomotoriums mit ihren schweren zirkulatorischen Veränderungen.

Fall 10:

Es handelt sich um einen 53jährigen Patienten F., bei dem auf Grund charakteristischer Sehstörungen und eines Cushingschen Syndroms ein von der Hypophyse selbst ausgehendes Neoplasma angenommen wurde. Bei dem Versuch, diesen relativ harten Tumor zu entfernen, trat eine starke Blutung auf, die aber bald stand. Ein Teil des Stirnpols wurde abgetragen; der Patient starb kurz nach der Operation.

Anatomisch-pathologischer Gehirnbefund:

Makroskopisch ist die Sella um das drei- bis vierfache erweitert. In

ihr liegt ein stark durchbluteter Tumor, der nach oben zwischen die beiden Hemisphären einen fast apfelgroßen Fortsatz sendet. Er hat sich vor allem in das linke Stirnhirn und in die linken Stammganglinie eingegraben. Das linke Striatum ist nach hinten gedrängt. Der Tumor reicht nach hinten bis ungefähr in die Höhe des Korpus mamillare. Es ist zu erheblichen Blutungen an der Basis gekommen. Ebenfalls ist der rechte Stirnpol hämorrhagisch infarziert. In der Fossa interpedunkularis sitzt eine Blutung, die mit einer solchen aus der Mittelhirnraphe in Zusammenhang steht. Das Hinterhorn ist beiderseits erweitert, in ihm sitzt ein Blutkoagulum.

Histologisch liegt ein chromophobes Adenom der Hypophese mit frischen Blutungen und Nekrosen vor. Im Bereich der Stammganglien finden sich ausgedehnte frische Infarzierungen mit Nekrosen. Die Mittelhirnhaube ist von großen, frischen Blutungen durchsetzt. Fast das gesamte Zellband der Hauptolive ist erloschen; die wenigen, noch auffindbaren Gaglienzellen stellen nur noch schattenhafte Gebilde dar. Anstelle des Zellausfalls ist es zu einer gliösen Ersatzwucherung gekommen.

Epikrise: Bei diesem Hypophysentumor des 53jährigen Patienten zeigt das histologische Bild die frischen, schweren, postoperativen zirkulatorischen Veränderungen auf. Daneben ist der Olivenzellausfall als alte Zirkulationsstörung aufzufassen.

In den histologischen Bildern der zehn Tumorgehirne konnten also einwandfreie, zirkulatorisch bedingte Veränderungen gefunden werden. In den sieben Fällen, wo es sich um das bösartige Glioblastoma multiforme handelte, waren auch klinisch mit der meist dramatischen Entwicklung des Krankheitsbildes durch die akute Hirnschwellung Anhaltspunkte für das Versagen eines labilen, zerebralen Vasomotoriums gegeben, wobei in drei Fällen (2, 3, 4) zugleich eine allgemeine Kreislaufschwäche bestand. Neben den hinlänglich bekannten Veränderungen im Tumor und seiner unmittelbaren Umgebung wie die Blutungen, Nekrosen und die Stase in den Gefäßen, sind hier die schweren, zirkulatorisch bedingten Schäden fern vom Tumor von besonderem Interesse. Die Erbleichungen am Sommerschen Sektor des Ammonshorns und an der Olive (Fälle 1, 2 und 4), die Blutungen und Nekrosen mit perivasalem Ödem in der Mittelhirnhaube (Fall 1) sind Zirkulationsstörungen an Prädilektionsstellen für vasale Schäden; dabei konnten andere Ursachen wie arteriosklerotische Gefäßänderungen stets ausgeschlossen werden, so daß lediglich funktionelle Störungen des Gefäßapparates beim Tumorgehirn verantwortlich zu machen sind. Neben diesen Veränderungen sind beim Glioblastoma multiforme die fern vom Tumor im Balken, im Mark und in der Rinde auftretenden Erbleichungen und Erweichungen, die größeren und kleineren Blutungen besonders auffällige Befunde. Dies demonstriert sehr schön und eindeutig Fall 2, der vollkommen unberührt geblieben war und wo die Nekrosen im Putamen, in der Balkenfußstrahlung und im Gyrus cinguli bei gleichseitiger, starker Hirnschwellung

nicht direkte Folge komprimierender Tumormassen sind und nur durch ein gestörtesVasomotorium erklärt werden können. Auch die anderen Gehirne, bei denen ein Glioblastoma multiforme vorlag, zeigen gleichsinnige Veränderungen, deren histologisches Aussehen in den Fällen 1. 4, 5, 6, 7 für eine Entstehung vor dem Eingriff spricht. Treten nun diese Zirkulationsstörungen schon vor jeglichem operativen Vorgehen auf, umso mehr muß man daher diese Veränderungen erwarten, wenn die Belastung des Gefäßapparates durch plötzliche Druckentlastung und Operationsschock den labilen Gefäßnervenapparat empfindlich trifft. Auf die letale Bedeutung dieser Schäden wiesen bereits Fischer und Heymann hin. Diese reinen postoperativen Zirkulationsstörungen beim Tumorgehirn in nicht unmittelbarer Nachbarschaft des Operationsfeldes konnten histologisch in Form von Nekrosen, Zellerkrankungen und Blutungen besonders eindeutig bei dem Meningiom (Fall 7), der Atheromzyste (Fall 9) und dem Hypophysentumor (Fall 10) nachgewiesen werden. Bei dem Hypophysentumor lagen bereits ältere, zirkulatorisch bedingte Veränderungen in der Olive vor, also ein ähnliches Verhalten des zerebralen Vasomotoriums auf den raumbeschränkenden Prozeß wie beim Glioblastoma multiforme.

Im Schrifttum wird wiederholt der Gedanke ausgesprochen, daß das Tumorgehirn in seinem Vasomotorium abartig reagiere. Die Reaktionsfähigkeit des Hirns auf den raumbeschränkenden Prozeß ist im wesentlichen abhängig von der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der Strombahn. Der Gefäßapparat des Gehirns beweist mit seinem Überfluß an Kapillaren, daß er auf die hohen Ansprüche der sauerstoffempfindlichen Nervenzellen eingerichtet ist. Die Gefäßnerven im Gehirn stehen offenbar an Zahl und Art denen anderer Organe nicht nach (Penfield). Die Hirnstrombahn reagiert als autonomes System langsamer als die Gefäße der Pia und diese wiederum träger als die Gesichtsgefäße (Finesinger und Putnam), was sich bei Funktionsstörungen verhängnisvoll auszuwirken vermag. Damit das Strömungsvolumen beim raumbeschränkenden, zerebralen Prozeß unverändert bleibt, muß bei der Steigerung des Liquor- und Venendrucks reflektorisch eine Erhöhung des arteriellen Druckes folgen. Das setzt eine ausreichende Anpassungsfähigkeit des Hirngefäßsystems voraus. Bei den untersuchten Tumorgehirnen handelt es sich in acht Fällen um Patienten im 40. bis 60. Lebensjahr, einem Alter, in dem die elastische Anpassung des Gefäßapparates an veränderte, statisch-mechanische Verhältnisse bereits anatomisch-physiologisch beeinträchtigt ist.

Die schwere Belastung des intrakraniellen Kreislaufs vermag bei hoher Empfindlichkeit des zerebralen Vasomotoriums des Tumorgehirns schon bei geringen Anlässen zu im Prinzip reversiblen Funktionsstörungen zu führen. Und hier ist es das Glioblastoma multiforme, das mit einem besonders labilen Kreislauf des Gehirns einhergeht, dessen Versagen lange Zeit latent bleibt, um dann zu jenen schweren Veränderungen zu führen, wie sie der histologische Schnitt als anatomisch-pathologisches Substrat dieser Zirkulationsstörungen beim Tumorgehirn nachweisen konnte.

SCHRIFTTUM

Bailey: Die Hirngeschwülste. Enke-Verlag 1936.
Bodechtel und *Döring:* Zeitschr. Neur. 161.
Casper: Zeitschr. Neur. 145.
Fischer, H.: Arch. klin. Chir. 134.
Heymann: Nervenarzt 1.
Jakob, A.: Normale u. path. Anat. u. Histol. des Großhirns. Hdb. d. Psych. (Aschaffenburg) Allg. Teil Abt. 1, 2.
Kaufmann, O.: Zeitschr. Neur. 162.
Nordmann: Centralbl. für allgem. Pathol. 66 (1936).
Scherer, H. J.: Revue Neurologique T. 66, No. 3, 1936.
Spielmeyer: Histopathologie des Nervensystems. Berlin, Julius Springer, 1922.
Struwe: Zeitschr. Neur. 133 (1931).
Ugurgieri: Riv. Neurol. 40, 1. 1933.

Zum Schluß sei es mir erlaubt, Herrn Professor Dr. P e t t e für die freundliche Überlassung des Themas meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

LEBENSLAUF

Ich, Harald Ketel, wurde am 9. April 1913 als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Alfred Ketel und seiner Ehefrau in Albersdorf (Dithmarschen) geboren.

In Albersdorf besuchte ich vier Jahre die Volksschule, in Heide neun Jahre das Reformrealgymnasium und bestand Ostern 1932 die Reifeprüfung. Ich studierte im ersten Semester in Freiburg, im zweiten Semester in Kiel, setzte ein Semester mit dem Studium aus, um die nächsten drei Semester an der Hansischen Universität zu verbringen und hier im März 1935 das Physikum zu bestehen. In den sechs klinischen Semestern studierte ich weiter in Hamburg und bestand hier am 2. Juli 1938 das medizinische Staatsexamen.